

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

BEST AVAILABLE COPY

(11)Publication number : 08-208495

(43)Date of publication of application : 13.08.1996

(51)Int.Cl.

A61K 35/78

A61K 7/00

A61K 7/40

A61K 31/35

(21)Application number : 07-041356

(71)Applicant : NONOGAWA SHOJI KK

(22)Date of filing : 06.02.1995

(72)Inventor : FUKUYASU KENJI
OKADA TOMIO

(54) IMMUNODEPRESSION-IMPROVING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an immunodepression-improving agent containing an aloe extract, a butanol fraction and aloin.

CONSTITUTION: This immunodepression-improving agent contains an aloe extract, a butanol fraction and aloin. Herein, the aloe extract, the butanol fraction and the aloin can be extracted e.g. from *Aloenyeriensis* Christian, *Aloeandongensis* Baker, etc., and can be utilized as a lyophilized product, crystals purified by a method such as silica gel chromatograph method, a fractionation liquid chromatograph method, a recrystallization method, etc., or as a crude product. As the immunodepression-improving agent, a preparation form such as a basic cosmetic can be adopted.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 23.10.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3685833

[Date of registration] 10.06.2005

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開平8-208495

(43)公開日 平成8年(1996)8月13日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	V			
7/00	K			
	F			
	W			
7/40				
審査請求 未請求 請求項の数6 F D (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願平7-41356	(71)出願人	000249908 有限会社野々川商事 愛知県名古屋市中区丸の内3丁目5番24号
(22)出願日	平成7年(1995)2月6日	(72)発明者	福安 健司 岐阜県大垣市浅草町4-66 日本メナード化粧品株式会社生化学研究所
		(72)発明者	岡田 富雄 岐阜県大垣市浅草町4-66 日本メナード化粧品株式会社生化学研究所

(54)【発明の名称】 免疫抑制改善剤

(57)【要約】

【目的】アロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインを含有する免疫抑制改善剤を提供する。

【構成】本発明は、アロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインを含有することを特徴とする免疫抑制改善剤である。ここでいうアロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインは、例えば、Aloe nyeriensis ChristianやAloe andongensis Bakerなどから抽出することができ、凍結乾燥品、シリカゲルカラムクロマト、分取液体クロマトや再結晶などにより得られる結晶（精製品）あるいは粗精製品を利用することができる。本発明の免疫抑制改善剤は、基礎化粧料などの剤型を採用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アロエ抽出物を含有することを特徴とする免疫抑制改善剤。

【請求項2】 アロエがバルバロインまたはイソバルバロインを含有するアロエである請求項1の免疫抑制改善剤。

【請求項3】 アロエがホモナタロインAまたはホモナタロインBを含有するアロエである請求項1の免疫抑制改善剤。

【請求項4】 アロエ抽出物のブタノール画分を含有することを特徴とする免疫抑制改善剤。

【請求項5】 アロインを含有することを特徴とする免疫抑制改善剤。

【請求項6】 アロインがホモナタロインA、ホモナタロインB、バルバロイン及びイソバルバロインから選ばれ一種もしくは二種以上である請求項5の免疫抑制改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アロエ抽出物、分画物あるいはその成分を含有することを特徴とする免疫抑制改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚に対する慢性的な紫外線暴露は、皮膚の全身及び局所的な免疫能を低下させ、光免疫抑制を誘導する。また光免疫抑制が、皮膚ガンの発生、感染症の一因となっていることが知られており、皮膚の免疫能低下を改善する免疫抑制改善剤を使用することが重要と考えられる。アロエの抽出物、分画物あるいはその成分は、化粧料としては保湿剤など、医薬品としては寫下剤などに用いられているが、免疫抑制改善剤への応用例はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】そこで、アロエ抽出物、分画物、あるいはその成分について有効性を検討したところ、光免疫抑制に対して優れた改善効果を示したことから本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、アロエの抽出物、あるいはブタノール画分、あるいはその成分であるアロイン（バルバロイン、イソバルバロイン、ホモナタロインA、Bなど）を含有することを特徴とする免疫抑制改善剤である。本発明でいうアロエには、アロインとしてバルバロイン、またはイソバルバロインを含有するアロエとしてアロエ・フェロックス・ミラー（*Aloe ferox* Miller）、アロエ・アフリカーナ・ミラー（*Aloe africana* Miller）、アロエ・スピカータ・ベイカー（*Aloe spicata* Baker）、アロエ・バルバデンシス・ミラー（*Aloe barbadensis* Miller）、アロエ・アルボレセンス・ミラー（*Aloe arborescens* Miller）などが、ホモナタ

ロインA、またはホモナタロインBを含有するアロエとしてアロエ・ナイエリエンシス・クリスチャン（*Aloe nyeriensis* Christian）、アロエ・クラフォリアナ・マルロス（*Aloe krapohlana* Marloth）、アロエ・クリプトポダ・ベイカー（*Aloe cryptopoda* Baker）、アロエ・エレンシー・クリスチャン（*Aloe erensii* Christian）、アロエ・アンドンゲンシス・ベイカー（*Aloe andongensis* Baker）などが挙げられる。ブタノール画分は、例えば、これらのアロエの地上部から得られた搾汁あるいは液汁にn-ブタノールを加え分配抽出することにより得ることができる。またアロインはRauwaldらの方法によって、分離精製することができる（Z. Naturforsch. 46c, 177-182, 1991）。

【0005】例えば、アロエの地上部をジューサーミキサーなどを用いて搾汁後、遠心分離などの処理で液汁を得る。続いて、等量のアルコール（エタノール、メタノールなど）を加えて多糖を沈殿させ、遠心分離やろ過などで除去した後、濃縮乾固する。これを水に溶解したものに等量のn-ブタノールを加え分配抽出し、ブタノール画分を得る。このブタノール画分を、シリカゲルカラム、セファデックスLH-20カラム、ODSカラムなどに供しアロイン画分を得、さらに再結晶などによりアロインを得ることができる。本発明でいうアロインは、完全に精製する必要は必ずしもなく、粗精製品でもよい。また、バルバロイン、イソバルバロイン、ホモナタロインA、Bは、分離してもよいし、混合物でもよい。ホモナタロインA、Bは、バルバロイン、イソバルバロインよりも経時安定性に優れているため製剤化が容易である。またその安定性を改善するために、抗酸化剤などを配合することもできる。

【0006】本発明にはアロエ抽出物、ブタノール画分、ならびにアロインの効果を損なわない範囲内で、化粧料や医薬などに使用される油脂類、ロウ類、炭化水素類、脂肪酸類、アルコール類、エステル類、界面活性剤、紫外線吸収剤などの原料を配合することができる。また、本発明の免疫抑制改善剤の剤型は外用剤とされ、ローション剤、水溶性軟膏、油脂性軟膏、乳剤性軟膏などが挙げられ、通常の製剤化技術に従って製造される。一日の投与量は、アロエ抽出物、ブタノール画分あるいはアロインとして、20mg～500mg、好ましくは50mg～200mgで、5～6回に分けて投与することができる。また急性毒性LD₅₀はアロエ抽出物として、250mg/kg以上であった。

【0007】

【実施例】次に本発明を詳細に説明するため実施例を挙げるが、本発明はこれに限定されるものではない。実施例に示す配合量の部とは重量部を示す。アロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインは、下記の方法で調製した。

（製造例1）*Aloe arborescens* Millerの地上部20kg

を搾汁後、10000rpmで連続遠心分離しアロエ抽出物を得た。続いて、その上清に2倍量のエタノールを加えた後に、沈澱物を遠心分離によって除去し、濃縮乾固した。これを水に溶解後、等量のn-ブタノールを加え、分配抽出した。この操作を3回繰り返し、そのブタノール層を集めブタノール画分を得た。この得られた画分を濃縮乾固した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、アロイン（バルバロイン、イソバルバロイン）を含む画分をクロロホルム・メタノール（10:1）によって溶出させた。得られた粗アロイン画分をODSカラムによる分取液体クロマトグラフィー（溶媒：40%メタノール水溶液、流速：30ml/min、検出：250nm）に供し、バルバロイン及びイソバルバロインを分取し、さらにメタノール溶解後再結晶によりバルバロイン0.50g、イソバルバロイン 0.30gを得た。得られたバルバロイン及びイソバルバロインは、Massスペクトル、NMRスペクトル及び融点などを測定し、文献値と比較することにより同定した。

（製造例2）Aloe andongensis Bakerの地上部19kgを搾*

実施例-1 ローション剤

処方	配合量
1. ステアリルアルコール	2.5
2. 流動パラフィン	25.0
3. ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
4. プロピレングリコール	12.0
5. パラオキシ安息香酸メチル	0.025
6. パラオキシ安息香酸プロピル	0.025
7. アロエ抽出物	2.0
8. 精製水	57.45

製造方法：油相成分1~2及び水相成分3~8をそれぞれ70 30※を加えて乳化し、30℃まで冷却して製品とする。
~75℃に加熱溶解した後、油相成分1~2に水相成分3~8※

実施例-2 ローション剤

処方	配合量
1. ステアリルアルコール	2.5
2. 流動パラフィン	25.0
3. ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
4. プロピレングリコール	12.0
5. パラオキシ安息香酸メチル	0.025
6. パラオキシ安息香酸プロピル	0.025
7. ブタノール画分	0.5
8. 精製水	58.95

製造方法：油相成分1~2及び水相成分3~8をそれぞれ70 ★を加えて乳化し、30℃まで冷却して製品とする。
~75℃に加熱溶解した後、油相成分1~2に水相成分3~8★

実施例-3 ローション剤

処方	配合量
1. ステアリルアルコール	2.5
2. 流動パラフィン	25.0
3. ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
4. プロピレングリコール	12.0
5. パラオキシ安息香酸メチル	0.025

* 汁後、10000rpmで連続遠心分離し、凍結乾燥した。続いて、その凍結乾燥品にメタノールを加えて溶解した不溶物を遠心分離によって除去し、アロエ抽出物を得た。得られたアロエ抽出物をエタノール留去後凍結乾燥し、続いて水に溶解し等量のn-ブタノールを加え、分配抽出した。この操作を3回繰り返し、ブタノール層を集め、濃縮乾固した画分（ブタノール画分）をセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー（溶媒：70%メタノール水溶液、流速：100ml/hr、検出：345nm）に供した。
10 得られた粗アロイン画分をODSカラムによる分取液体クロマトグラフィー（溶媒：50%メタノール水溶液、流速：30ml/min、検出：250nm）に供し、ホモナタロイン画分を得、さらにメタノール溶解後再結晶によりホモナタロイン（ホモナタロインA0.67g、B0.57g）を得た。得られたホモナタロインは、Massスペクトル、NMRスペクトル及び融点を測定し、文献値と比較することにより同定した。

【0008】

【0009】

【0010】

6. パラオキシ安息香酸プロピル	0.025
7. アロイン	0.2
8. 精製水	59.25

製造方法：油相成分1～2及び水相成分3～8をそれぞれ70～75℃に加熱溶解した後、油相成分1～2に水相成分3～8*を加えて乳化し、30℃まで冷却して製品とする。

【0011】

実施例-4 水溶性軟膏

処方	配合量
1. ポリエチレングリコール4000 (PEG 4000)	49.5
2. ポリエチレングリコール (PEG 400)	49.5
3. アロエ抽出物	0.5

製造方法：各成分を均一に溶解し製品とする。 ※ ※ 【0012】

実施例-5 水溶性軟膏

処方	配合量
1. ポリエチレングリコール4000 (PEG 4000)	49.0
2. ポリエチレングリコール (PEG 400)	49.0
3. ブタノール画分	2.0

製造方法：各成分を均一に溶解し製品とする。 ★ ★ 【0013】

実施例-6 水溶性軟膏

処方	配合量
1. ポリエチレングリコール4000 (PEG 4000)	49.9
2. ポリエチレングリコール (PEG 400)	49.9
3. アロイン	0.2

製造方法：各成分を均一に溶解し製品とする。 ☆ ☆ 【0014】

実施例-7 油脂性軟膏

処方	配合量
1. 精製ラノリン	5.0
2. サラシミツロウ	5.0
3. アロエ抽出物	2.0
4. 白色ワセリン	88.0

製造方法：各成分を均一に溶解し製品とする。 ◆30◆ 【0015】

実施例-8 油脂性軟膏

処方	配合量
1. 精製ラノリン	5.0
2. サラシミツロウ	5.0
3. ブタノール画分	0.5
4. 白色ワセリン	89.5

製造方法：各成分を均一に溶解し製品とする。 * * 【0016】

実施例-9 油脂性軟膏

処方	配合量
1. 精製ラノリン	5.0
2. サラシミツロウ	5.0
3. アロイン	0.2
4. 白色ワセリン	89.8

製造方法：各成分を均一に溶解し製品とする。 ※ ※ 【0017】

実施例-10 乳剤性軟膏-1

処方	配合量
1. 白色ワセリン	25.0
2. ステアリルアルコール	22.0
3. プロピレングリコール	12.0
4. ラウリル硫酸ナトリウム	1.5

5. パラオキシ安息香酸エチル	0.025
6. パラオキシ安息香酸プロピル	0.015
7. アロエ抽出物	2.0
8. 精製水	37.46

製造方法：油相成分1～2及び水相成分3～8をそれぞれ70℃～75℃に加熱溶解した後、油相成分1～2に水相成分3～8*を加えて乳化し、30℃まで冷却して製品とする。
【0018】

実施例-11 乳剤性軟膏-1

処方	配合量
1. 白色ワセリン	25.0
2. ステアリルアルコール	22.0
3. プロピレングリコール	12.0
4. ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
5. パラオキシ安息香酸エチル	0.025
6. パラオキシ安息香酸プロピル	0.015
7. ブタノール画分	0.5
8. 精製水	38.96

製造方法：油相成分1～2及び水相成分3～8をそれぞれ70℃～75℃に加熱溶解した後、油相成分1～2に水相成分3～8*を加えて乳化し、30℃まで冷却して製品とする。
【0019】

実施例-12 乳剤性軟膏-1

処方	配合量
1. 白色ワセリン	25.0
2. ステアリルアルコール	22.0
3. プロピレングリコール	12.0
4. ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
5. パラオキシ安息香酸エチル	0.025
6. パラオキシ安息香酸プロピル	0.015
7. アロイン	0.2
8. 精製水	39.26

製造方法：油相成分1～2及び水相成分3～8をそれぞれ70℃～75℃に加熱溶解した後、油相成分1～2に水相成分3～8*を加えて乳化し、30℃まで冷却して製品とする。
★実施例-10、11、12において、それぞれアロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインを精製水に置き換えたものを従来の乳剤性軟膏とした。

【0020】比較例-1 従来の乳剤性軟膏 ★ 【0021】

実施例-13 乳剤性軟膏-2

処方	配合量
1. コレステロール	3.0
2. ステアリルアルコール	3.0
3. サラシミツロウ	8.0
4. アロエ抽出物	1.0
5. 白色ワセリン	85.0

製造方法：各成分を混合し70～75℃に加熱溶解した後、30℃まで冷却して製品とする。
40 ☆ 【0022】

実施例-14 乳剤性軟膏-2

処方	配合量
1. コレステロール	3.0
2. ステアリルアルコール	3.0
3. サラシミツロウ	8.0
4. ブタノール画分	0.5
5. 白色ワセリン	85.5

製造方法：各成分を混合し70～75℃に加熱溶解した後、30℃まで冷却して製品とする。
50 【0023】

実施例-15 乳剤性軟膏-2

処方

1. コレステロール
2. ステアリルアルコール
3. サラシミツロウ
4. アロイン
5. 白色ワセリン

配合量

- 3.0
- 3.0
- 8.0
- 0.2
- 85.8

製造方法：各成分を混合し70～75℃に加熱溶解した後、30℃まで冷却して製品とする。

【0024】

【発明の効果】本発明のアロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインを配合した免疫抑制改善剤は、優れた改善効果を示した。次に、本発明の効果の詳細に説明するため、実験例を挙げる。

実験例 紫外線照射によって誘導される光免疫抑制に対するアロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインの効果

a) 供試動物

Specific-pathogen-free C57BL/6Ncrjマウス（日本SLC）（オス）10～11週齢を用いた。なお、実験群はn=6とした。

b) 供試材料

実施例-10、11、12の乳剤性軟膏-1、比較例-1の従来の乳剤性軟膏を用いた。

c) 紫外線照射

紫外線（UV-B）は東芝FL20S・Eを用いた。UV-B照射による接触過敏（Contact Hypersensitivity: CHS）反応に対する局所免疫抑制（Local immune suppression）については、マウス背部を剃毛し、両耳にアルミテープを貼り、UV-B照射による炎症から保護した。その後、マウスに4日間400J/m²のUV-Bを連続照射した。また、全身性免疫抑制（Systemic immune suppression）については、マウス

* ス剃毛後、両耳をアルミテープで保護し10kJ/m²のUV-Bを1回照射した。

10 d) 接触過敏反応の誘導

アレルゲンはFITC（Fluorescein isothiocyanate）をアセトン：フタル酸ジ-n-ブチル（1:1 v/v）に0.5%濃度になるように溶解し用いた。局所免疫抑制実験については、4日目のUV-B照射6時間後にマウスの背部に0.5%FITCを50μl塗布し感作した。全身性免疫抑制実験については、UV-B照射3日後のマウス腹部に局所免疫抑制実験の場合と同量塗布し感作した。local、systemic共に、感作5日後マウスの耳の表裏に0.5%FITCを各10μl塗布しチャレンジを行った。耳の厚さはチャレンジ前と24時間後にマイクロメータ（ミットヨ）を用いて測定した。耳の浮腫の程度は非感作のマウスと比較した。

e) アロエ塗布処理

毎UV-B照射後5分以内に照射皮膚に各試料を2mg/cm²塗布した。以上の実験を行った結果、アロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインは、優れた光免疫抑制改善効果が認められた。

【0025】

【表1】光免疫抑制に対する「製造例1」から得られたアロエ抽出物、アロインを用いた場合の効果（コントロールを100とした場合）

被験物質	UV-B	局所免疫抑制 改善効果 (%)	全身免疫抑制 改善効果 (%)
None (コントロール)	—	100.0	100.0
None	+	0.0	0.0
軟膏 (比較例-1)	+	20.2	25.0
アロエ抽出物 (実施例-10)	+	55.5	59.1
アロイン (実施例-12) (ババロイン、イソババロイン)	+		56.5

以下余白

【0026】

【表2】光免疫抑制に対する「製造例2」から得られた※

※アロエ抽出物、ブタノール画分、アロインを用いた場合の効果（コントロールを100とした場合）

被験物質	UV-B	局所免疫抑制 改善効果 (%)	全身免疫抑制 改善効果 (%)
None (コントロール)	—	100.0	100.0

	(7)		特開平8-208495
11			12
None	+	0.0	0.0
軟膏 (比較例 - 1)	+	20.2	25.0
アロエ抽出物 (実施例 - 10)	+	58.3	57.4
ブタノール画分 (実施例 - 11)	+	59.6	56.5
アロイン (実施例 - 12)	+		57.1
(ホステタロインA, B)			

以上示したように、アロエ抽出物、ブタノール画分及びアロインを含む本発明の免疫抑制改善剤は、光免疫抑制* * に対して優れた改善効果を示した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/35	A B D			

BEST AVAILABLE COPY